

Press release**Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn****Johannes Seiler**

09/19/2022

<http://idw-online.de/en/news801464>Research results, Scientific Publications
Biology
transregional, national**Reparaturtrupp im Moos funktioniert auch im Menschen**

Wenn in lebenden Zellen alles rund laufen soll, dann müssen die Erbinformationen stimmen. Doch leider häufen sich im Laufe der Zeit durch Mutationen Fehler in der DNA an. Landpflanzen haben einen eigenartigen Korrekturmodus entwickelt: Sie verbessern nicht direkt die Fehler im Erbgut, sondern aufwändig in jeder einzelnen Abschrift. Forschende der Universität Bonn haben diese Korrekturmaschine aus dem Laubmoos *Physcomitrium patens* in menschliche Zellen verpflanzt. Überraschenderweise nahm der Korrektor auch dort die Arbeit auf, aber nach eigenen Regeln. Die Ergebnisse sind nun im Journal "Nucleic Acids Research" veröffentlicht.

In lebenden Zellen geht es zu, wie auf einer Großbaustelle: In Landpflanzen sind nicht nur im Zellkern, sondern auch in den Zellkraftwerken (Mitochondrien) und den Fotosyntheseeinheiten (Chloroplasten) Baupläne in Form von DNA hinterlegt. Diese Pläne enthalten Bauanleitungen für Proteine, die als Baumaterial benötigt werden oder Stoffwechselprozesse ermöglichen. Doch wie wird die Information des Bauplans in Mitochondrien und Chloroplasten umgesetzt? Dies geschieht, indem zunächst Abschriften (RNA) der gewünschten Teile des Bauplans erstellt werden. Auf deren Grundlage werden dann die benötigten Proteine produziert.

Im Lauf der Zeit häufen sich Fehler an

Allerdings läuft dieser Vorgang nicht ganz reibungslos. Im Lauf der Zeit haben sich durch Mutationen Fehler in der DNA angehäuft, die korrigiert werden müssen, um tadellos funktionierende Proteine zu erhalten. Sonst würde die Energieversorgung in den Pflanzen zusammenbrechen. Die Korrekturstrategie erscheint auf den ersten Blick ziemlich bürokratisch: Statt die Patzer direkt im Bauplan – der DNA – zu verbessern, werden sie in jeder der vielen Abschriften durch sogenannte RNA-Editierverfahren bereinigt.

Verglichen mit dem Buchdruck wäre es so, also würde man nicht die Druckplatten verbessern, sondern jedes einzelne Buch von Hand korrigieren. "Warum lebende Zellen, diesen Aufwand treiben, wissen wir nicht", sagt Dr. Mareike Schallenberg-Rüdinger vom Institut für Zelluläre und Molekulare Botanik (IZMB) der Universität Bonn. "Vermutlich ist es vermehrt zu diesen Mutationen gekommen, als sich im Lauf der Evolution die Pflanzen vom Wasser auf das Festland ausgebreitet haben."

Im Jahr 2019 ist es dem IZMB-Team um Prof. Dr. Volker Knoop gelungen, RNA-Editierverfahren aus dem Laubmoos *Physcomitrium patens* in das Darmbakterium *Escherichia coli* zu verpflanzen. Dabei zeigte sich, dass der Reparaturtrupp des Laubmooses auch die RNA dieser Bakterien verändern kann.

Nun sind die Forschenden des Instituts für Zelluläre und Molekulare Botanik mit dem Team um Prof. Dr. Oliver J. Gruss vom Institut für Genetik der Universität Bonn noch einen Schritt weiter gegangen: Sie haben die RNA-Editiermaschine vom Laubmoos in Standard-Zelllinien des Menschen übertragen, darunter etwa Nieren- und Krebszellen. "Dabei zeigte sich, dass der Korrekturmechanismus von *Physcomitrium patens* auch in menschlichen Zelllinien funktioniert", berichtet Erstautorin Elena Lesch. "Das war bislang nicht bekannt."

Doch damit nicht genug: Die RNA-Editoren PPR56 und PPR65, die im Laubmoos nur in den Mitochondrien funktionieren, verändern in menschlichen Zellen sogar RNA-Abschriften des Kerngenoms.

Mehr als 900 Angriffspunkte

Überraschend für das Forschungsteam war, dass der Editor PPR56 in den Zellen des Menschen an mehr als 900 Angriffspunkten ansetzt, an denen er RNA-Bausteine gezielt verändert. Im Laubmoos ist dieser RNA-Korrektor dagegen nur für zwei Korrekturstellen zuständig. "Es gibt deutlich mehr verschiedene RNA-Abschriften der Zellkerninformation im Menschen als RNA-Abschriften in den Mitochondrien des Mooses", erklärt Dr. Mareike Schallenberg-Rüdinger. "Dadurch gibt es auch viel mehr Angriffsziele für die Editoren." Auch wenn die Editierung einem bestimmten Code folgt, lässt sich zum jetzigen Stand noch nicht genau vorhersagen, wo die Editiermaschinen in den Zellen des Menschen Änderungen durchführen.

Die Fülle an Angriffspunkten für RNA-Editiereinheiten in Humanzellen bietet aber zugleich auch die Chance, in weiteren Studien mehr über die grundlegenden Mechanismen der Korrektoren herauszufinden. Dies könnte die Basis für Methoden sein, mit denen sich in menschlichen Zellen durch einen Korrektor eine ganz bestimmte Änderung in der RNA herbeiführen lässt. "Wenn wir fehlerhafte Stellen im genetischen Code mit RNA-Editierverfahren korrigieren könnten, böte das potenziell auch Ansatzpunkte für die Behandlung von Erbkrankheiten", blickt Schallenberg-Rüdinger in die Zukunft. "Ob das funktioniert, wird sich zeigen."

Förderung:

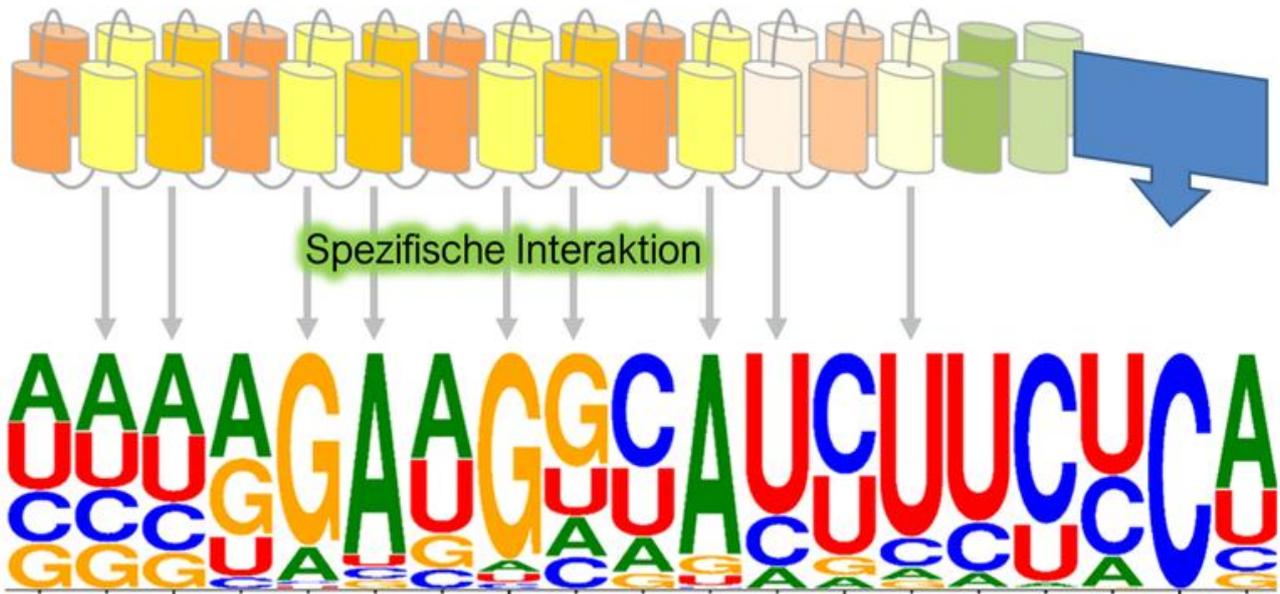
Die Studie wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und der Universität Bonn gefördert.

contact for scientific information:

Dr. rer. nat. Mareike Schallenberg-Rüdinger
Molekulare Evolution
Institut für Zelluläre und Molekulare Botanik (IZMB)
Universität Bonn
Tel. + 49-228-73-6464
E-Mail: mrueding@uni-bonn.de

Original publication:

Elena Lesch, Maximilian T. Schilling, Sarah Brenner, Yingying Yang, Oliver J. Gruss, Volker Knoop, and Mareike Schallenberg-Rüdinger: Plant mitochondrial RNA editing factors can perform targeted C-to-U editing of nuclear transcripts in human cells, *Nucleic Acids Research*, DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac752>



Der Editor PPR56, der im Laubmoos *Physcomitrium patens* für die Korrektur zwei verschiedener RNA-Abschriften in Mitochondrien zuständig ist, editiert in menschlichen Zellen mehr als 900 unterschiedliche RNA-Abschriften aus dem Zellkern.

Abbildung: Elena Lesch/Uni Bonn



Dr. Mareike Schallenberg-Rüdinger (left to right), Elena Lesch, Sarah Brenner and Yingying Yang preparing moss gene constructs to be transferred into human cell lines to introduce RNA editing.
Photo: Kira Ritzenhofen